

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
PUBERTÉ PRÉCOCE
chez la Femme

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 12 Mai 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

Jean-Marie-François-Edmond CALLIER
Né le 3 Novembre 1912, à Besançon (Doubs)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. BINET, professeur	<i>Président</i>
		BARTHÉLEMY, professeur)	<i>Juges</i>
		BODART, agrégé	
		KISSEL, agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY-LAXOU
Imprimerie A. TOLLARD, 2 et 4, Rue de Maréville

1939

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
PUBERTÉ PRÉCOCE
chez la Femme

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 12 Mai 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Jean-Marie-François-Edmond CALLIER

Né le 3 Novembre 1912, à Besançon (Doubs)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. BINET, professeur	<i>Président</i>
BARTHÉLEMY, professeur	} <i>Juges</i>
BODART, agrégé	
KISSEL, agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY-LAXOU

Imprimerie A. TOLLARD, 2 et 4, Rue de Maréville

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen: M. L. SPILLMANN, C $\star$, I $\circ$.

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I $\circ$; WEISS, O $\star$, I $\circ$;
BOUIN, O $\star$, I $\circ$; ANCEL, $\star$, I $\circ$; GARNIER, $\star$, I $\circ$;
DUFOUR, $\star$, I $\circ$; HOCHÉ, O $\star$, I $\circ$; FRÉLICH, $\star$, I $\circ$;
LAMBERT, $\star$, I $\circ$; JACQUES, $\star$, I $\circ$; ANDRÉ, O $\star$, I $\circ$.

Professeurs:

Clinique des mal. syph. et cutanées.	M. L. SPILLMANN, C $\star$, I $\circ$.
Clinique obstétricale et Accouchem.	M. A. FRUHINSCHOLZ, O $\star$, I $\circ$.
Histologie	M. R. COLLIN, O $\star$, I $\circ$.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O $\star$, I $\circ$.
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I $\circ$.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I $\circ$.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, $\star$, I $\circ$.
Hygiène et médecine sociales	M. J. PARISOT, C $\star$, I $\circ$, C. S. P.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\circ$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I $\circ$.
Physiologie	M. SANTENOISE, $\star$, $\star$, A $\circ$.
Clinique des maladies des enfants.	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\circ$.
Bactériologie et parasitologie méd..	M. DE LAVERGNE, O $\star$, I $\circ$.
Pathologie générale et méd. expér.	M. SIMONIN, I $\circ$.
Clinique gynécologique	M. BINET, $\star$, I $\circ$.
Pathologie chirurgicale	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\circ$.
Anatomie pathologique	M. WATRIN, $\star$, I $\circ$.
Hydrologie	M. L. MERKLEN, $\star$, I $\circ$.
Médecine légale	M. MUTEL, $\star$, I $\circ$.
Thérapeutique	M. DROUET, I $\circ$.
Professeurs sans chaire	{ M. L. JOB, $\star$, I $\circ$.
	{ M. G. LAMY, $\star$, I $\circ$.

Chargés de cours complémentaires:

Clinique des maladies tuberculeuses.	{ M. P. SIMONIN, I $\circ$, prof.
	{ M. ABEL, $\star$, I $\circ$, agrégé.
Thérapeutique chirurg. et tech. opér.	M. GUILLEMIN, $\star$, I $\circ$, C. S. P., agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	M. DE LAVERGNE, O $\star$, I $\circ$, prof.
Clinique des vieillards	M. DROUET, I $\circ$, professeur.
Médecine opératoire	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\circ$, prof.
Electrothérapie et radiologie	M. LAMY, $\star$, I $\circ$, ch. de c., p. sans ch.
Accouchements (cours théorique) ..	M. JOB, $\star$, I $\circ$, prof. sans chaire.
Obstétrique	M. VERMELIN, $\star$, I $\circ$, agrégé.
Clinique et propédeutique chirurg.	M. CHALNOT, agrégé.
Clinique et propédeut. chir. infantile	M. BODART, A $\circ$, agrégé.
Clinique propédeutique médicale ..	M. KISSEL, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, $\star$, I $\circ$, agrégé.
Clinique des maladies mentales ..	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Education physique ⁽¹⁾	M. L. MERKLEN, $\star$, I $\circ$, prof.
Clinique neurologique ⁽¹⁾	M. MICHON, $\circ$, docteur.
Clinique O.-R.-L.	M. AUBRIOT, $\circ$, docteur.
Parasitologie	M. DOMBRAY, $\circ$, docteur.

Agrégés en exercice:

MM.
FLORENTIN, A $\circ$.
BODART, A $\circ$.
CHALNOT.

MM.
WOLFF, A $\circ$.
MELNOTTE, O $\star$.
VERMELIN, $\star$, I $\circ$.

MM.
GUILLEMIN, $\star$, I $\circ$, C. S. P.
ABEL, $\star$, I $\circ$.
KISSEL.

Agrégés libres:

MM. G. GROSS, $\star$, I $\circ$; S. RÉMY, I $\circ$; BUSQUET, I $\circ$;
M. E. TRIBOLET, I $\circ$, Secrétaire.

⁽¹⁾ Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A TOUS MES MAITRES
de l'Ecole de Médecine de Besançon
et de la Faculté de Médecine de Nancy

A MES PARENTS
ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

M. le Professeur ANDRÉ BINET
Professeur de Clinique Gynécologique
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de ma respectueuse
gratitude pour ses précieux conseils
et son bienveillant accueil.*

A MES JUGES :

M. le Professeur BARTHÉLEMY
Professeur de Pathologie Chirurgicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Professeur Agrégé BODART
Chargé de Clinique complémentaire de Chirurgie Infantile
Officier d'Académie

M. le Professeur Agrégé KISSEL
Chargé de Cours de Propédeutique médicale

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.

AVANT-PROPOS

Monsieur le Professeur BINET a publié récemment deux observations inédites et très intéressantes, de puberté précoce dans un article de *Paris Médical* où il a rappelé combien l'étiologie et le traitement des cas de cette sorte étaient encore mal connus. Il nous a inspiré ce travail où nous tenterons de les préciser.

Que Monsieur le Professeur BINET veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour l'intérêt bienveillant qu'il nous a toujours témoigné, pour l'enseignement clinique qu'il nous a prodigué et pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

DÉFINITION DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE

La puberté est le passage de l'état infantile à celui de l'adolescence. Au sens biologique du mot, la puberté est caractérisée par l'aptitude sexuelle à la procréation; elle a pour signe essentiel l'apparition des premières règles chez la fille.

Toutefois la puberté ne se manifeste pas brusquement, mais par des transformations qui durent plusieurs années.

Cette question a été précisée par notre Maître, M. le Professeur BINET, en ces termes, dans le numéro du 17 décembre 1938 de *Paris Médical*, auquel nous faisons allusion plus haut.

« L'âge de la puberté chez la femme est pratiquement celui de la première menstruation. Dans l'immense majorité des cas, en effet, l'apparition des règles traduit la première ponte et elle a l'avantage d'être un phénomène patent, ne prêtant à aucune équivoque.

Toutefois cette notion ne doit pas être considérée comme absolue. Tout d'abord certaines ovulations peuvent ne pas être suivies de menstruation. Elles sont désignées parfois sous le terme d'ovulations silencieuses. Il vaudrait mieux les appeler ovulations inapparentes.

Bon nombre de femmes aménorrhéiques ont pu être fécondées.

Dans d'autres cas, au contraire, les ovulations sont suspendues, alors que la menstruation persiste. Ceci explique les périodes d'infertilité plus ou moins longues chez des femmes par ailleurs saines et normalement constituées.

Les menstruations sont en effet imputables aux modifications de la muqueuse utérine se produisant sous l'influence des sécrétions hormonales de l'ovaire, au cours du cycle génital, qu'il y ait ou non rupture du follicule de de Graaf.

En résumé, la puberté est déterminée par les sécrétions internes de l'ovaire. Exceptionnellement elle ne s'extériorise par aucune menstruation. Elle se traduit alors exclusivement par l'éclosion des caractères sexuels secondaires et la maturation des caractères sexuels primaires.

Ainsi la puberté peut être considérée comme une étape assez longue de la vie sexuelle, une période de transition entre l'enfance et l'adolescence, période s'étendant en moyenne sur trois ans.

Ainsi comprise, la puberté peut schématiquement être répartie en trois stades.

Le stade prémonitoire est caractérisé tout d'abord par l'apparition des poils pubiens, entre douze et treize ans. Bientôt les seins se développent, le cou grossit, les organes génitaux s'orientent vers le type adulte. Le visage prend une expression plus féminine.

Un an plus tard le stade d'état est généralement marqué par la première menstruation.

La poussée des poils axillaires se produit alors.

Enfin vers quinze ans, stade terminal, l'organisme est complètement évolué : la fillette est devenue jeune fille.

Dans nos pays, l'âge moyen de la menstruation est de 13 ans. Toutefois il existe à cet égard de grandes différences individuelles. Il faut compter avec l'intervention d'un certain nombre de facteurs : conditions de civilisation, d'hygiène, d'alimentation, de climat. »

L'âge de la puberté varie selon les pays et les races. Les populations septentrionales sont en retard d'un ou deux ans et les méridionales sont en avance d'un à deux ans sur les nôtres. Dans l'Inde, dès huit à neuf ans les fillettes sont considérées comme nubiles. Il existe aussi des variations dans un même pays selon le milieu social. Les citadines sont en général réglées plus tôt que les filles de la campagne et les filles de familles aisées plus tôt que celles des milieux pauvres.

Les raisons en semblent être complexes : alimentation plus riche en viandes et en vitamines dans les villes, surtout dans les milieux aisés, meilleure hygiène générale, plus grand confort.

Les conversations, les lectures, les préoccupations intellectuelles agissent sur le fonctionnement des glandes endocrines et peuvent précipiter l'apparition de la puberté.

La puberté précoce est un syndrome caractérisé par l'apparition prématurée, pratiquement avant l'âge de neuf ans, des caractères sexuels secondaires ou primaires. C'est un syndrome essentiellement pathologique; nous éliminerons donc du cadre de ce syndrome, le cas des jeunes filles dont les règles sont seulement un peu avancées, et apparaissent entre dix et onze ans par exemple comme il arrive fréquemment dans les agglomérations urbaines, les milieux sociaux aisés et les contrées méridionales de nos pays.

Nous éliminons également ce que l'on peut appeler la fausse puberté précoce qu'on peut voir chez le nouveau-né. En effet, chez les nouveau-nés âgés de quatre ou cinq jours, il n'est pas rare d'observer par la vulve un écoulement de sang qui dure un ou deux jours. Cette menstruation du nouveau-né s'accompagne de tuméfaction de la région vulvaire et souvent aussi de tuméfaction des glandes mammaires accompagnée de sécrétion de colostrum. Enfin on note parfois l'apparition d'un fin duvet sur la peau et un certain degré de sécrétion sébacée.

Ces phénomènes se rencontrent aussi fréquemment chez les garçons que chez les filles. Ils constituent une véritable crise pubertaire en miniature. Les examens anatomo-pathologiques ont permis chez des nourrissons morts à quelques jours de constater une augmentation de volume de l'ovaire et de l'utérus qui sont hyperhémisés.

Il est assez fréquent d'observer au cours des maladies infectieuses des hémorragies vaginales mais elles ont une très courte durée et ne réapparaissent pas après la convalescence. Les caractères sexuels secondaires ne se manifestent pas en pareil cas. Il ne s'agit pas là de véritable puberté précoce.

Celle-ci se caractérise essentiellement de la façon suivante. Avant l'âge habituel, le corps se développe, les poils apparaissent, les seins se forment, le bassin s'élargit, le caractère se modifie et la menstruation se produit. On retrouve en général à l'origine de cette anomalie le développement de tumeurs soit de l'ovaire, soit de l'épiphyse, soit de la capsule surrénale. Mais il faut bien avouer qu'au point de vue clinique le dysfonctionnement endocrinien ne peut pas toujours être diagnostiqué avec précision et dans bon nombre d'observations on note un syndrome de puberté précoce sans pouvoir en affirmer l'étiologie exacte. Nous pourrions donner à ces cas le nom de puberté précoce essentielle. Mais cette terminologie ne ferait que masquer notre ignorance des conditions étiologiques qui président à l'apparition du syndrome pubertaire chez bon nombre de fillettes.

Nous étudierons donc, dans ce travail, successivement :

1° La puberté précoce liée à un dysfonctionnement de l'ovaire.

2° La puberté précoce liée à un dysfonctionnement de la capsule surrénale.

3° La puberté précoce liée à un dysfonctionnement de l'épiphyse.

4° Les pubertés précoces d'étiologie inapparente ou discutable.

Nous préciserons ensuite le diagnostic différentiel, le pronostic et la thérapeutique des diverses variétés de puberté précoce sus-énumérées.

Nous relaterons à la fin de ce travail quelques observations se rapportant à ces divers types de puberté précoce, dont les deux cas dus à l'obligeance de Monsieur le Professeur BINET.

CHAPITRE PREMIER

La Puberté précoce liée à un Dysfonctionnement de l'Ovaire.

Syndrome d'Hyperfolliculinisme.

Le plus grand nombre des cas de puberté précoce publiés dans la littérature médicale est en rapport avec des tumeurs ovariennes : carcinomes, sarcomes, tératomes, cystadénomes, tumeurs de la granulosa. Il y a quelques années la plupart des tumeurs ovariennes qui s'accompagnaient du syndrome clinique de la puberté précoce étaient considérées comme des sarcomes. Actuellement on pense que ce sont surtout des tumeurs de la granulosa qu'il faut incriminer. C'est notamment l'opinion de Novak, de Meyer, de Varangot, qui font autorité en la matière.

Les tumeurs de la granulosa n'ont été bien individualisées que récemment.

Elles constituent une variété néoplasique bien déterminée; leur morphologie générale et les éléments qui les composent rappellent ceux de la granulosa du fol-

licule de de Graaf normal à un stade quelconque de son évolution. Ces tumeurs donnent lieu à des modifications somatiques importantes dues à une hyperproduction d'hormones sexuelles femelles.

Les tumeurs de la granulosa présentent un polymorphisme histologique très frappant. Dans les zones typiques, elles revêtent une forme folliculoïde dont l'analogie avec le follicule de de Graaf est d'autant plus complète que le stroma tumoral peut subir une différenciation thécale au contact des cellules épithéliales. Mais à côté de ces zones caractéristiques, ces néoplasmes peuvent réaliser des aspects beaucoup plus atypiques : massifs, insulaires, cylindromateux, trabéculaires et sarcomateux. Ces différences morphologiques sont dues avant tout à une disposition très particulière du stroma. On retrouve généralement ces différents aspects dans une même tumeur et les zones de transition permettent d'établir la filiation entre des régions d'architecture si différente.

Le syndrome clinique des tumeurs de la granulosa n'est que l'expression de l'hyperfolliculinisme déterminé par le néoplasme.

Chez la femme en activité génitale, les troubles menstruels : métrorragies, alternatives d'aménorrhée et de métrorragies, ou même aménorrhée complète et prolongée, sont au premier plan. Ils ont pour substratum anatomique l'hyperplasie de l'endomètre.

Chez la femme ménopausée, la tumeur détermine l'apparition de métrorragies.

Chez la fillette elle se traduit, entre autres signes, par l'apparition précoce des signes de la puberté.

On a publié jusqu'à présent un assez grand nombre d'observations de cas de puberté précoce dus à un sarcome de l'ovaire qui sont très probablement des cas de tumeurs de la granulosa. La confusion vient de la fréquence des zones sarcomatoïdes dans les tumeurs de la granulosa. Cet aspect peut même devenir prédominant. Il faut alors examiner de très nombreuses coupes provenant de fragments prélevés en différents endroits de la tumeur pour retrouver des zones typiques folliculoïdes et cylindromateuses. Ces considérations rendent fort suspects tous les cas de sarcome de l'ovaire s'accompagnant de puberté précoce ou de métrorragies. Il est vraisemblable qu'un examen complet et systématique de ces pièces eût conduit à une révision de ces diagnostics.

Pour affirmer l'existence de sarcomes de l'ovaire, il faut avoir sinon coupé la totalité de la tumeur, du moins multiplié les prélèvements et ne point trouver d'aspects rappelant les tumeurs de la granulosa.

Il faut également confronter les résultats de l'histologie avec ceux de la clinique. Si l'on trouve des indices évidents d'hyperfolliculinisme : puberté précoce, troubles menstruels et hyperplasie de l'endomètre, il faut considérer le néoplasme comme une tumeur de la granulosa atypique. Le diagnostic de sarcome doit être un diagnostic d'élimination. Comme l'a dit Robert Meyer, le sarcome de l'ovaire existe mais il doit être beaucoup plus rare qu'il n'est classique de le dire.

On a signalé du reste depuis fort longtemps la bénignité des sarcomes de l'ovaire. Cela cadre mal avec l'allure rapidement envahissante et la tendance méta-

stasique bien connue de ces néoplasmes conjonctifs lorsqu'ils atteignent tout autre organe. Par contre, cette notion concorde avec ce que nous savons déjà de l'évolution et de la relative bénignité des tumeurs de la granulosa.

Nous avons trouvé dans la littérature douze cas de tumeurs de la granulosa survenus avant la puberté et qui se sont manifestés par le syndrome de puberté précoce.

Ces cas ont trait généralement à une fillette de sept à huit ans, chez laquelle apparaissent de véritables règles ou des hémorragies utérines plus ou moins régulières. En même temps les poils du pubis et des aisselles se développent, les seins augmentent de volume. Le psychisme est souvent fort avancé, la radiographie du squelette montre l'accélération du processus d'ossification et parfois même une soudure prématurée des épiphyses. Lorsqu'on examine l'enfant, il est fréquent de trouver une tumeur déjà volumineuse. Chez la fillette en effet des tumeurs de la granulosa atteignent rapidement un grand développement. L'intervention chirurgicale montre un utérus augmenté de volume, ayant les dimensions de celui d'une femme adulte. L'ablation de la tumeur est suivie de la disparition des hémorragies vaginales; les seins diminuent de volume. La disparition des poils pubiens et axillaires est plus tardive et inconstante.

Dans les tumeurs de la granulosa il s'agit d'un syndrome de puberté précoce absolument pur; il n'y a pas d'hypertrichose, pas d'adiposité, pas de macrogénitosomie. Ces enfants sont des femmes en miniature.

Un tel syndrome associé à la constatation d'une tumeur ovarienne doit faire porter immédiatement le diagnostic de tumeur de la granulosa.

La menstruation précoce observée dans ces cas est cliniquement identique à celle observée chez la femme adulte pendant l'époque de reproduction. Toutefois, il faut signaler qu'il n'y a pas d'ovulation dans les tumeurs de la granulosa. C'est un fait très important au point de vue théorique car il montre que des hémorragies utérines régulières, exactement identiques à des règles peuvent survenir en l'absence de toute ovulation. Corner, Hartmann et Allen ont établi d'une façon évidente cette dissociation des hémorragies utérines et de l'ovulation chez le singe.

L'hémorragie menstruelle est attribuée à une baisse périodique du taux en folliculine du sang. Frank et Novak ont retrouvé la présence de folliculine dans l'urine des fillettes précocement pubères sous l'influence des tumeurs de l'ovaire. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature traces de dosages de la folliculine dans le sang de ces fillettes. Il faut probablement y voir comme causes la difficulté que présente le prélèvement d'une quantité assez importante de sang, nécessaire à cet examen, chez des sujets très jeunes et, par ailleurs, très affaiblis par le développement de leur tumeur ovarienne et l'installation du syndrome de puberté qui en est la conséquence.

CHAPITRE II

La Puberté précoce liée à un Dysfonctionnement des Capsules surrénales. Syndrome génito-surrénal.

Les capsules surrénales sont anatomiquement constituées de deux parties : une zone médullaire et une zone corticale.

Les lésions de la zone corticale seules, peuvent entraîner des troubles de la croissance.

Ces lésions consistent surtout dans une hyperplasie du parenchyme de la corticale surrénale, hyperplasie qui donne lieu à une modification particulière du développement corporel et psychique dénommé en 1910 par Apert, syndrome cortico-surrénal ou hirsutisme et désigné par Gallais en 1912 sous le nom de syndrome génito-surrénal.

L'enfant grandit et grossit d'une façon exagérée; le corps s'épaissit et le pannicule adipeux devient abondant; la force s'accroît; le caractère se modifie; l'enfant devient violent et querelleur.

Le corps est recouvert de poils longs et rudes qui forment une véritable toison sur les faces externes des membres, les régions mammaires, l'hypogastre, le dos. Ces lésions de la surrénale se rencontrent presque exclusivement chez les fillettes. La morphologie générale, la disposition du système pileux, le caractère et les organes génitaux cessent de se développer selon le type féminin normal et ont plutôt tendance à s'orienter vers le type masculin.

A l'origine du syndrome cortico-surrénal on trouve en général des néoplasies bénignes, des adénomes simples des capsules surrénales.

Plus exceptionnellement on rencontre des tumeurs malignes de ces organes.

C'est William Cook (1756) qui a donné le premier une description précise d'un cas de puberté précoce en rapport avec une tumeur de la glande surrénale chez une petite fille de sept ans. Cette enfant était de très forte corpulence; sa figure était recouverte d'une épaisse toison et les organes génitaux étaient surmontés d'une abondante touffe de poils.

Bévern et Romkild (1802) ont cité le cas d'une fillette de trois ans qui avait l'apparence d'une femme de vingt ans, avec une épaisse chevelure et un mont de Vénus très velu.

Tilésius (1803) relate le cas d'une fillette de quatre ans, excessivement grasse, avec un développement prématuré des seins et des poils sur les organes génitaux.

Ces faits étaient en rapport avec une tumeur de la grosseur d'un œuf d'oie dans le cortex de la surrénale gauche.

Apert a donné la classification suivante des hypernéphromes, classification actuellement classique. Il les groupe en cinq catégories :

I. — *Hypernéphrome de la période embryonnaire.*

Ces tumeurs donnent lieu à un syndrome d'hermaphrodisme gynandroïde. Les organes génitaux internes sont du type féminin mais la morphologie externe est masculine et se caractérise par de l'hypoplasie mammaire, un clitoris péniforme, de l'hypospadias.

En pareil cas, il y a hypertrophie marquée des surrénales.

II. — *Hypernéphrome de la période fœtale.*

Dans ces tumeurs, la morphologie est moins modifiée. Le sexe ne peut être mis en doute : clitoris grand, utérus et ovaires atrophiés, hypertrichose très nette. L'hyperplasie surrénale date probablement des dernières périodes de la vie fœtale.

III. — *Hypernéphrome de la période pré-pubère.*

Ces tumeurs donnent lieu :

- a) à un développement anormal du corps, du type pubère;
- b) à de l'adiposité;
- c) à de l'hypertrichose.
- d) à une hypertrophie partielle du clitoris.

IV. — *Hypernéphrome de l'âge adulte.*

Ces tumeurs se traduisent cliniquement par :

a) l'arrêt des règles;

b) une modification de la morphologie du corps avec adiposité très nette et hypertrichose.

V. — *Hypernéphrome de la ménopause et des périodes suivantes.*

Le tableau clinique est ici beaucoup moins net. L'adiposité seule est très marquée. Il y a des métrorragies, plus ou moins fréquentes, et une hypertrichose inconstante et toujours peu marquée.

Nous n'envisageons ici que les hypernéphromes susceptibles de se compliquer d'un syndrome de puberté précoce, c'est-à-dire les hypernéphromes de la période prépubère. Ce syndrome se rencontre surtout chez les fillettes. Il débute le plus souvent entre trois et douze ans mais peut également se rencontrer pendant ou immédiatement après l'installation de la puberté.

Le premier symptôme, et celui qui attire le plus souvent l'attention, c'est l'hypertrichose. Un duvet fin et abondant couvre les joues, le menton, les bras, le dos la face postéro-externe des avant-bras ainsi que les cuisses et les jambes.

Les régions pubienne et axillaires sont également couvertes de poils. Une petite moustache et même une barbe peuvent apparaître par la suite. L'enfant devient obèse; l'adiposité prédomine au niveau du cou, de la poitrine et de la paroi abdominale. Les seins sont gros

mais leur volume dépend plutôt de la surcharge graisseuse que du développement de la glande mammaire.

Les contours du corps sont arrondis et épaissis. Le tronc est fait comme d'une seule pièce. La voix prend un timbre grave, masculin. Le caractère devient violent. L'intelligence est souvent avancée. Les règles peuvent apparaître d'une façon précoce, avant l'âge normal de la puberté. Ce phénomène est inconstant et le syndrome pubertaire est souvent limité aux signes sexuels secondaires.

Les organes génitaux externes prennent un développement exagéré : le clitoris s'hypertrophie et ressemble à un pénis ; les grandes lèvres grossissent et la vulve prend le type adulte.

On peut souvent à ce stade percevoir une tumeur palpable dans la région lombaire.

L'évolution du syndrome génito-surrénal varie de six mois à deux ans. La mort survient après une période d'amaigrissement où l'on note des douleurs thoraciques et lombaires avec une asthénie progressive, de plus en plus marquée. La mort peut être hâtée par des complications respiratoires, gastro-intestinales, nerveuses ou cardiaques.

Le mécanisme exact par lequel les tumeurs de la surrénale produisent ces symptômes de puberté précoce n'est pas encore élucidé.

Krabbe suppose que l'apparition de ce syndrome est dû au fait que la tumeur développe dans la glande sexuelle des cellules du type masculin. Ces cellules ont de bonne heure dans la vie de l'embryon été incluses dans le cortex surrénal.

En effet, la proximité de l'ébauche embryonnaire de l'écorce surrénale avec celle de la glande sexuelle et certaines propriétés physiologiques semblent indiquer une proche parenté entre les fonctions de ces organes.

L'écorce surrénale et la glande sexuelle proviennent toutes deux de l'épithélium du coelome, où les cellules sont associées de façon intime et se mélangent même en partie.

On peut se demander également pourquoi une tumeur de la surrénale produit une puberté à type masculin prédominant chez les filles et non pas une puberté purement féminine.

Krabbe pense que, tandis que le testicule se développe presque directement d'une cellule non différenciée des glandes sexuelles, l'ovaire au contraire passe par un stade où sa corticale est du type féminin tandis que sa médullaire est testiculaire.

C'est précisément cette zone médullaire, partie testiculaire de l'ovaire qui, à un stade précoce, est en relation avec la corticale surrénale et qui, d'après Krabbe, serait incluse dans la corticale surrénale pendant son développement.

L'hypernéphrome, chez les filles, avec virilisme, serait le résultat de la persistance anormale de ces cellules testiculaires qui produiraient une sécrétion d'hormones masculines.

En résumé, nous savons peu de choses de l'étiologie de ces tumeurs. Elle paraît très complexe et reste dans le domaine de l'hypothèse.

CHAPITRE III

La Puberté précoce liée à un Dysfonctionnement de l'Épiphyse.

Le rôle de l'épiphyse dans la croissance et la constitution du syndrome de puberté précoce a été démontré par l'expérimentation, la clinique et les examens anatomo-pathologiques.

C'est De Lyon, en 1903, qui a fait les premières recherches physiologiques par excitation directe de la glande mise à nu. Il a constaté une contraction de la glande et avait conclu qu'elle pouvait peut-être être un facteur de régularisation du courant du liquide céphalo-rachidien et de la pression intraventriculaire.

Dix ans plus tard, en 1912, Foa, de Milan, obtenait des résultats particulièrement intéressants et qui semblaient attribuer à l'épiphyse une véritable entité.

Sarteschi (1913) constata une augmentation précoce du développement somatique général et sexuel avec adiposité après la destruction de la pinéale chez de jeunes chiens et de jeunes lapins.

Horrax (1916) après avoir pratiqué quatre-vingts pinéalectomies chez le cochon d'Inde et le rat a noté d'action de l'intervention sur le développement du testicule et la date d'apparition des caractères sexuels.

Chez les femelles, les résultats de ces interventions n'ont pas été concluants.

Zoia, Clemente, Isawa et Yokoh ont signalé un développement accéléré après pinéalectomie chez les poules et les rats dans les deux sexes. Clemente a attiré l'attention sur le développement accéléré des fœtus chez les animaux privés d'épiphyse.

D'autres auteurs ont obtenu des résultats inverses. Cristea a pratiqué chez trente coquelets l'épiphysectomie. Douze survécurent et au lieu de croître présentèrent rapidement un retard du développement général et des caractères sexuels.

Lehmanns, Akyama, Kohlmer et Loewy ont obtenu également des résultats négatifs sur des rats et des souris.

Ces expériences de pinéalectomie ont été complétées par des essais d'opothérapie épiphysaire sous forme d'extraits injectables ou ingérables et par des tentatives de greffe. Ici encore les résultats furent très variés.

Pelizzi affirme avoir obtenu par injection intra-veineuse d'extrait de pinéale écrasée, diluée en solution physiologique, un arrêt ou un retard de développement chez de jeunes lapins.

Mac Cord et Allen provoquent par l'administration d'une dilution de poudre de pinéale desséchée, un retard complet des métamorphoses des larves de l'ambylostome.

Berblinger a expérimenté sur soixante rats impubères de même poids. Il leur a injecté par voie sous-cutanée des extraits épiphysaires, en solution alcoolique ou aqueuse, provenant de bovins. Il n'a noté aucune augmentation de poids, mais parfois même une diminution.

Sisson et Finney ont obtenu un retard de croissance chez de jeunes rats en administrant par voie buccale de l'épiphyse de veau.

Dickson et Halliburton, par injection d'extrait, n'obtinrent que des résultats incertains. Daux et Berkeley constatèrent chez des animaux jeunes (lapins, chiens et chats), une accélération de la croissance.

Groebbel et Kuhn ont signalé une accélération de l'évolution larvaire chez la grenouille, par l'épiphyse desséchée.

L'ensemble de ces résultats expérimentaux tend donc à démontrer que la glande pinéale exerce un rôle freinateur sur le développement sexuel, s'opposant ainsi à la stimulation produite par le lobe antérieur de l'hypophyse.

L'étude clinique des troubles épiphysaires est beaucoup plus pauvre que l'expérimentation. On ne connaît en effet jusqu'à présent que deux cas de puberté précoce d'origine pinéale chez la fillette; les autres cas connus ont trait à des sujets du sexe masculin.

Les manifestations générales étant les mêmes dans les deux sexes, nous sommes obligés d'étudier ici en détail le syndrome épiphysaire.

La première observation clinique a été celle de Bouchut en 1872; elle concernait une fillette de deux ans,

hydrocéphale, qui présentait uniquement des signes nerveux avec atrophie optique bilatérale et mourut dans le coma. L'autopsie avait montré un kyste pinéal.

En 1899 Ogle semble avoir été frappé le premier par l'augmentation de taille et la précocité du développement sexuel que présentait un malade atteint d'une tumeur de la pinéale.

Mais ce sont surtout les mémoires de Marburg, de Krabbe, de Frankel-Hochwart, de Raymond et Claude qui ont précisé cette question. Pelizzi désigne le syndrome épiphysaire sous le nom de macro-génitosomie. Berblinger le désigne sous le nom de « Protéléiose » et Askanazy sous celui de « Precocitas psychosomagnitalis ».

Ce syndrome est caractérisé par l'apparition précoce des caractères sexuels secondaires s'accompagnant d'un développement anormal des organes génitaux externes et d'un accroissement rapide et harmonieux de la taille. Les auteurs décrivent également des signes d'hypertension cérébrale et des signes nerveux qui facilitent la localisation de la tumeur. Mais il est à noter qu'on a publié récemment des cas de macrogénitosomie consécutive à des tumeurs qui n'avaient aucun retentissement sur l'épiphyse.

Les altérations de la pinéale se rencontrent beaucoup plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Calvet, réunissant tous les cas publiés établit une statistique où il trouve soixante-douze cas masculins contre vingt-deux féminins. Le maximum de fréquence se situe entre cinq et vingt ans.

Le syndrome épiphysaire se traduit par des signes d'hypertension crânienne et des signes somatiques.

Signes d'hypertension crânienne. — Ils sont constants chez tous les malades; ils sont parfois très précoces. La céphalée est souvent le premier signe et en tous cas le plus constant. De longues rémissions peuvent s'observer à la phase terminale. Les vomissements sont classiques; ils ont le type méningé. La somnolence est un signe également très constant que l'on rencontre tant à la période initiale de la maladie qu'à la phase terminale. On observe l'hydrocéphalie, surtout chez les jeunes sujets; elle s'accompagne alors fréquemment de la disjonction des sutures.

Schulz et Neumann ont noté de l'exophtalmie qui semble un phénomène accessoire de l'hypertension crânienne comme d'ailleurs le ralentissement du pouls que l'on a, également, souvent noté.

Les troubles auditifs sont fréquents; ils se traduisent par des bourdonnements, des sifflements, des tintements; assez souvent, à la phase terminale, les malades sont devenus sourds. La fréquence et l'importance des troubles auditifs dans les tumeurs de la glande pinéale s'expliquent par des lésions de compression des tubercules quadrijumeaux postérieurs qui servent de relais à la voie auditive.

Tous ces signes font partie du syndrome d'hypertension crânienne banale, mais il en est qui ont une véritable valeur de localisation.

Les plus fréquents sont les troubles pupillaires. On note habituellement diminution, paresse ou même ab-

sence du réflexe à la lumière et à la distance. Les paralysies oculaires sont constantes. Il s'agit très souvent du moteur oculaire commun, mais on a signalé également l'atteinte du pathétique et du moteur oculaire externe. Divers auteurs ont observé également de la diplopie, de l'amblyopie, des douleurs oculaires parfois très vives, de la photophobie et même des signes de névrite optique. Dans la plupart des cas se produit une atrophie optique qui entraîne progressivement la diminution de l'acuité visuelle puis la perte de la vue. Le nystagmus, l'adiadokocynésie, le tremblement, les troubles vaso-moteurs ont été également signalés. Les réflexes tendineux sont généralement exagérés, alors qu'au contraire les réflexes cutanés sont normaux ou diminués; le Babinski est souvent positif. La paralysie faciale, l'incontinence d'urine et des fèces, les troubles de la température sont des signes qui apparaissent à la phase terminale.

Les lésions du plancher du troisième ventricule, plus que celles propres à la pinéale elle-même, entraînent parfois du diabète insipide de la polyurie, de la polydypsie, de la polyphagie, avec acétonurie.

Signes somatiques. — Ils forment une entité particulièrement nette. Pelizzi les a réunis en un syndrome qu'il appelle la macrogénitosomie précoce. Ce syndrome se caractérise par :

a) L'accroissement rapide de la taille qui devient vite celle d'un adulte.

b) Le développement rapide des organes génitaux externes et l'apparition prématurée de la fonction génitale.

c) L'apparition précoce de poils aux régions génitales, aux aisselles et à la face.

L'accroissement de la taille se caractérise par le fait qu'il est essentiellement harmonieux.

C'est surtout chez les sujets du sexe masculin que les troubles de la morphologie sexuelle sont nets. La verge peut atteindre à l'état de flaccidité jusqu'à 10 centimètres. Les malades ont des érections aboutissant parfois à l'éjaculation d'un sperme contenant des spermatozoïdes. Ces érections peuvent être spontanées, mais sont souvent provoquées par la masturbation; Pelizzi signale qu'elles ne s'accompagnent pas de sensations voluptueuses.

Askanazzi et Brack d'une part, Niccolai d'autre part signalent deux cas où le développement des seins était nettement anormal.

Oestreich et Slawik ont signalé chez un garçon de quatre ans de la gynécomastie avec un écoulement assez abondant de colostrum.

Le développement excessif et précoce du système pileux est également constant. Il se localise particulièrement au pubis, mais on a signalé la présence du duvet au menton et même d'une véritable barbe. La voix mue et prend le type masculin.

L'évolution est toujours fatale, après une durée de dix à dix-huit mois. Mais la maladie peut durer jusqu'à cinq ans. Askanazy a publié l'observation d'un malade dont l'affection a évolué en quinze jours vers la mort.

Celle-ci survient en général dans le coma. Elle est précédée d'une hyperthermie très marquée.

CHAPITRE IV

La Puberté précoce dont l'Étiologie est innapparente ou discutable.

On connaît très peu de choses sur la pathogénie des cas de cette sorte. Il semble, comme le dit Novak, que dans un certain nombre de cas, les forces endocrinien-
nes qui produisent la puberté se déclenchent plusieurs années avant l'époque habituelle. Les phénomènes sont alors absolument les mêmes que ceux de la puberté normale : hémorragies menstruelles, irrégulières au début, mais qui plus tard se régularisent vers l'âge de la puberté normale; accroissement du squelette, hypertrophie mammaire, apparition des poils pubiens et axillaires, maturation des organes génitaux externes et internes.

Lenz (cité par Novak, *v. bibl.*) a publié l'étude d'un tel cas. Il s'agissait d'une enfant née le 8 novembre 1897. A trois mois les seins étaient déjà bien développés; la menstruation est apparue à quatre mois. Les poils pubiens et axillaires ont fait leur apparition à un

an et demi. Lenz l'a examinée pour la première fois le 1^{er} mars 1904; la malade avait alors six mois. Elle avait une taille de 127 centimètres et pesait 26,5 kg., donnant l'impression d'une enfant de 13 ans. Son aspect était celui d'une fille pubère; les seins étaient déjà bien développés et il y avait des poils très abondants au pubis et aux aisselles. Elle était réglée tous les vingt-huit jours et ses époques duraient trois à quatre jours.

L'examen radiographique a montré un développement osseux accéléré. On a trouvé à l'examen rectal un ovaire gauche sensible et de la taille d'un œuf de pigeon.

Un deuxième examen pratiqué le vingt-huit juin 1905 n'a révélé aucune évolution de ce syndrome. La menstruation se faisait toujours très régulièrement en durée comme en fréquence.

A un examen pratiqué le 8 juin 1908, la tuméfaction de l'ovaire gauche a disparu. En 1912 l'enfant était apparemment tout à fait normale; sa taille était de 135 centimètres et son poids de 49,3 kg.

Dans ce cas comme dans les deux cas publiés par notre Maître le Professeur BINET, quelle peut bien être la pathogénie ?

Il semble en général qu'il s'agisse de facteurs dystrophiques, héréditaires ou acquis.

L'hérédité est complexe; on parle d'hérédité endocrinienne. Assez souvent intervient l'hérédo-syphilis. Néanmoins l'ovaire semble souvent moins touché par le tréponème que le testicule; au lieu d'une inhibition, l'infection syphilitique peut produire au contraire une excitation fonctionnelle de la glande.

D'après Dalché, l'hérédité tuberculeuse est non moins importante et funeste dans l'étiologie de ces cas.

Il faut sans doute faire également intervenir d'autres influences telles que l'alcoolisme des parents, les intoxications chroniques, diverses, la misère physiologique, l'âge avancé des parents au moment de la procréation.

Ce que nous savons des tumeurs en général nous laisse sceptique sur la véritable nature de la puberté précoce essentielle. En effet il nous paraît difficile d'en affirmer le diagnostic en se basant sur le seul fait de l'absence de tuméfaction perceptible de l'abdomen ou sur l'absence des signes concomitants au syndrome de puberté dans les tumeurs de l'épiphyse. Il peut s'agir souvent de tumeurs de faible grosseur, suffisant à donner l'excitation fonctionnelle à la glande, tout en restant imperceptible au palper et aux autres examens physiques.

La régression de la tumeur ou le simple arrêt de son évolution peuvent également, après que le syndrome de puberté est déclenché, en imposer pour un syndrome de puberté précoce essentielle.

Le diagnostic de la puberté précoce essentielle, imputable à l'hérédité, syphilitique ou tuberculeuse, aux intoxications, ou à toute autre cause, connue ou non, sur le fonctionnement de la glande ovarienne, nous semble donc un diagnostic d'attente. La persistance du syndrome pur au delà de l'âge normal de la formation, sans apparition des signes d'une lésion tumorale, permettra seule de l'affirmer rétrospectivement.

CHAPITRE V

Considérations sur le Diagnostic, le Pronostic et le Traitement des divers Syndromes de Puberté précoce.

Le diagnostic positif de la puberté est en soi trop simple pour que nous nous y étendions. Par contre le diagnostic différentiel étiologique peut présenter de grandes difficultés.

Le syndrome épiphysaire s'observe presque exclusivement chez les garçons; il est toujours accompagné de signes de compression intra-cranienne dont la céphalée, les vomissements, les convulsions, la stase papillaire et l'hypertension du liquide céphalo-rachidien sont les éléments les plus démonstratifs. La taille se développe de façon harmonieuse. Le système pileux se développe non seulement sur les régions pubienne et axillaires, mais aussi sur le visage et parfois sur tout le corps.

Quand il s'agit au contraire d'une lésion ovarienne, le syndrome de puberté est absolument pur. Les règles

apparaissent régulièrement, les seins, tuméfiés, mais non adipeux, sont du type adulte; les poils n'apparaissent que sur les régions pubienne et axillaires. Le bassin s'élargit et on peut noter une ensellure lombaire assez nette; la taille se développe également d'une façon harmonieuse. En somme la puberté ne se distingue ici de la puberté normale que par l'époque de son apparition.

Dans la puberté précoce d'origine surrénalienne, il y a un développement anormal du corps. L'adiposité et l'hypertrichose s'ajoutent aux signes de la puberté normale; le clitoris est souvent très hypertrophié. A l'exploration de la région abdominale on constate souvent une tuméfaction en rapports étroits avec le rein.

Ce type de puberté précoce peut être facilement confondu avec un même syndrome, d'origine épiphysaire. Dans les deux variétés le système pileux peut envahir les diverses régions du corps. Mais dans la puberté précoce d'origine épiphysaire la taille, au cours de son développement, conserve son harmonie alors que dans le syndrome surrénalien le corps devient trapu et particulièrement adipeux. Les signes importants d'hypertension crânienne qui apparaissent rapidement dans le syndrome épiphysaire manquent évidemment au tableau de la puberté précoce d'origine surrénalienne. De plus l'extrême rareté des lésions de la pinéale chez les filles et la fréquence relative du syndrome surrénalien dans le sexe féminin sont un dernier point de repère.

Quelle est l'évolution du syndrome pubertaire dans ces divers cas ? Elle est évidemment très variable. L'ex-

trême gravité de la lésion causale entache le pronostic de la puberté d'origine épiphysaire. Les deux seuls cas observés jusqu'à présent chez des filles se sont tous deux terminés par la mort.

Dans les syndromes d'origine surrénalienne, la perception d'une tumeur lombo-abdominale comporte l'indication de son ablation immédiate. Les seules contre-indications à l'intervention sont fournies par la gravité de l'état général du malade. Les suites opératoires sont en général bonnes et amènent dans les années qui suivent la régression de la plupart des signes (*Observation VIII*). Lorsque les éléments du diagnostic ne comportent pas la présence d'une tumeur palpable on pourra essayer d'obtenir la rémission des troubles par la radiothérapie lombo-abdominale. Les résultats éloignés de cette thérapeutique sont mal connus.

Lorsqu'au cours d'un syndrome de puberté précoce ovarienne, on perçoit une tuméfaction dans la région des annexes, l'indication opératoire est formelle. Il s'agit, en général, on le sait, d'une tumeur bénigne dont l'ablation ne présente pas de difficultés et comporte de bonnes suites opératoires. Si une tumeur maligne est en cause, en particulier un sarcome, l'intervention est aussi le plus souvent indiquée. Les récidives et les métastases ne sont pas une règle absolue. Quelle que soit la tumeur, son ablation est toujours suivie d'une régression des symptômes d'excitation fonctionnelle de la glande (*Observations I, II, III, IV, V et VI*). La radiothérapie post-opératoire, préconisée par Franck dans les tumeurs malignes, pourra contribuer à éviter les récidives.

Dans la puberté précoce essentielle, faute de traitement étiologique on est réduit au traitement symptomatique. Il paraît logique d'administrer, per os ou par voie hypodermique, des produits opothérapiques à base d'hormones freinant la fonction ovarienne. On pourra s'adresser aux extraits mammaires ou à la lutéine (à noter que les extraits de corps jaune sont à peu près inactifs lorsqu'ils sont administrés par la bouche. Il sera donc bon de les utiliser sous forme injectable). Mais les travaux récents sur l'hormone testiculaire, permettent de penser que c'est l'acétate de testostérone qui doit donner les meilleurs résultats. L'administration de ce produit à la malade dont M. le Professeur BINET a rapporté l'observation, sans apporter de modifications à la menstruation, semble avoir eu une influence heureuse sur le psychisme de la malade.

Le traitement de l'état général par les toniques habituels (arsénicaux, fer, iode, sels de calcium, vitamines de croissance) paraît parfois indiqué. Cependant les résultats du traitement symptomatique étant très aléatoires, il y a lieu de se demander s'il est vraiment nécessaire de l'appliquer systématiquement. Puisqu'il s'agit, en effet, d'une puberté dont la seule anomalie est sa précocité, l'état général du sujet étant bon, on peut laisser cet état évoluer. Dans les deux observations, pourtant caractéristiques, communiquées par M. le Professeur BINET, nous voyons que l'un des sujets n'a pas été traité et que chez l'autre le traitement opothérapique, précocement institué, n'a pas paru donner de résultats très tangibles.

OBSERVATIONS

I

Pubertés précoces liées à un Dysfonctionnement ovarien.

OBSERVATION I

KLEINE (*in* thèse Gallais, Paris 1912) Résumée.

Fillette de 3 ans et 5 mois. En juillet 1924 surviennent des hémorragies génitales irrégulières. En septembre 1924 apparaissent les poils pubiens et une augmentation de volume des glandes mammaires. On note une tuméfaction de la région péri-utérine à droite. En novembre 1924 on enlève une tumeur ovarienne du volume d'une tête d'enfant. L'utérus est augmenté de volume. Après l'intervention, les hémorragies disparaissent, les poils pubiens tombent partiellement et les seins diminuent de volume. On revoit l'enfant à neuf ans. Elle est sans récurrence. L'examen histologique de la pièce a établi qu'il s'agissait d'une tumeur de la granulosa.

OBSERVATION II

NOVAK (*Ann. Obst. and Gynaec.*, 1933, t. 26, pp. 505-619).

Fillette de 6 ans examinée pour la première fois le 16 juillet 1915. Quatre semaines auparavant elle avait pré-

senté une métrorragie. Les seins sont augmentés de volume; les aisselles et le pubis sont recouverts de poils. Elle est revue le 24 avril 1916. Elle a dans l'intervalle eu des métrorragies durant une semaine, une première fois en septembre 1915, puis en décembre, et une dernière en mars 1916. Cette fillette présente absolument le type adolescent. L'examen de la malade révèle l'existence d'une tumeur abdominale dont on pratique l'ablation. L'intervention, qui révèle une notable hypertrophie utérine, amène la disparition des hémorragies, la diminution du volume des glandes mammaires. Les poils pubiens persistent. Les coupes histologiques pratiquées dans la tumeur ont démontré qu'il s'agissait d'une tumeur de la granulosa.

OBSERVATION III

BLAND (Résumée) (*Ann. I. Obst. and Gynaec.*, 1934, T. 28, pp. 596-660).

Petite fille de 5 ans. Présente de fortes hémorragies vaginales et de violentes douleurs abdominales. L'intervention permet l'ablation d'une volumineuse tumeur ovarienne tor-due, du volume d'une grosse orange. Après des suites opératoires simples, les hémorragies ont disparu. La tumeur enlevée est une tumeur de la granulosa.

OBSERVATION IV

RUMMELD (Résumée) (*in th. Habbe*, n° 32, 1924).

Fillette de 5 ans. Elle présente depuis quatre mois de fortes hémorragies vaginales et des douleurs intenses dans le bas-ventre, les seins sont nettement augmentés de volume. L'intervention chirurgicale montre la présence de kystes multiloculaires des deux ovaires. On extirpe la tumeur gauche et l'on résèque la tumeur droite. Après l'intervention,

le volume des seins diminue et les signes cliniques régressent.

Cinq ans après, réapparition d'hémorragies irrégulières et des douleurs abdominales. On intervient à nouveau. On trouve une récurrence au niveau de l'ovaire droit. On pratique l'annexectomie. La malade revue huit ans plus tard, à l'âge de 18 ans est bien portante, d'un aspect général normal, mais évidemment non réglée.

OBSERVATION V

PAHL

(Résumée) (*Arch. f. Gynéc.*, t. 197, pp. 736-750, 1931).

Fille de neuf ans entrée à l'hôpital le 14 août 1930. Présente depuis longtemps un développement physique et intellectuel très au-dessus de son âge. En 1929, elle a eu par deux fois des métrorragies abondantes. L'abdomen a augmenté de volume en même temps que le bassin s'est élargi et que les seins se sont hypertrophiés. Des poils pubiens et axillaires sont apparus. Un diagnostic de grossesse avait été porté. A l'entrée de l'hôpital la malade pèse 42 kgs et mesure 1 m. 59. On trouve à l'examen une tumeur abdominale, apparemment annexielle, dont on pratique l'ablation chirurgicale. Les hémorragies n'ont pas reparu. L'hypertrophie des seins et le développement des poils persistent. La tumeur enlevée s'est révélée à l'examen histologique une tumeur de la granulosa.

OBSERVATION VI

SARTHAM (A.-H.). Sarcome de l'ovaire chez une enfant, associé à un syndrome de précocité sexuelle (*British Medical Journal*, 1928, page 661) (Résumée).

Il s'agit d'une jeune malade qui s'est toujours bien portée depuis sa naissance. A l'âge de trois ans, elle a une légère

hémorragie vaginale qui dure trois jours; peu après, on observe une légère distension abdominale et on conduit l'enfant à l'hôpital.

A l'examen on trouve à droite de la ligne médiane et un peu en dessous de l'ombilic une tumeur bien marquée.

L'enfant est normale quant à son poids et à sa taille, mais les deux seins, très développés, sont du type adulte et on note quelques poils pubiens.

Pendant que la malade est en observation à l'hôpital, elle a une nouvelle hémorragie vaginale qui survient vingt-huit jours après la menstruation précédente. Se basant sur ces signes, on porte le diagnostic provisoire de tumeur ovarienne, et, le 26 août 1926, on pratique une laparotomie médiane et on trouve une tumeur mobile dépendant de l'ovaire droit.

Il n'y a pas d'adhérence; on ne trouve pas de métastases ni péritonéales ni ganglionnaires. L'utérus est nettement hypertrophié; les annexes gauches sont normales. La tumeur et la trompe droite sont enlevées et la paroi refermée. La convalescence est rapide.

Examen anatomo-pathologique. — La tumeur, pesant 225 grammes, a environ les dimensions d'une balle de cricket; elle n'a pas de capsule distincte; en apparence c'est une tumeur solide; mais après section on découvre quelques kystes remplis de sang altéré.

L'examen microscopique montre qu'il s'agit d'un sarcome globo-cellulaire: il y a de nombreuses hémorragies intersticielles. Il n'y a plus de tissu ovarien.

Evolution ultérieure. — Après l'intervention, l'enfant s'est développée normalement. Les seins ont diminué de volume; les menstruations ont disparu, ainsi que les poils pubiens. Un examen pratiqué deux ans et demi après l'opération a montré l'enfant bien portante. On ne relève pas de signes de métastases.

II

Puberté précoce d'Origine épyhyraire.

OBSERVATION VII

NICCOLAI (*Rivista critica di Clinica Medica*, n° 16-17, p. 22).

Emma T. est née à Ribis (Udine) en 1904. On ne note dans les antécédents héréditaires et collatéraux que l'alcoolisme et l'arthritisme du père. Rien de particulier dans l'enfance de la malade.

A cinq ans elle présente tous les symptômes d'hydrocéphalie et d'hypertension crânienne; elle devient apathique et irritable; on constate un notable accroissement du pannicule adipeux et un développement exagéré des seins; déjà apparaissent des poils au pubis. Dès cette époque on signale une diminution de l'acuité visuelle et une impotence fonctionnelle des membres inférieurs, avec incontinence des urines et des matières.

Ces symptômes s'aggravant, l'enfant est hospitalisée à Udine pendant quatre mois. La nutrition est florissante, l'état psychique peu altéré, malgré une légère torpeur.

En 1911, nouvelle hospitalisation. La petite malade est devenue tout à fait aveugle; la céphalée et les vomissements persistent avec quelques contractions tonico-cloniques des membres supérieurs. On constate un fort degré de macrocéphalie et de plagiocéphalie; les cheveux sont rares à l'occiput.

Reprise par sa famille, l'enfant est revue en 1913, elle est alors dans un état de déchéance complète. Les symptômes précédents se sont accentués : les seins se sont notablement accrus et ils proéminent malgré la diminution du tissu adipeux; l'aréole et les tubercules sont pigmentés et élevés; le mamelon est peu développé, mais à la palpation on sent les acini glandulaires.

Le système pileux du pubis est très développé, tandis qu'au creux axillaire les poils sont rares. Les organes géni-

taux externes ont le caractère de la maturité; les grandes et les petites lèvres sont bien développées. La menstruation, commencée il y a quatre mois, est accompagnée d'anorexie et de douleurs hypogastriques; la pression de l'ovaire est douloureuse.

Le membre supérieur droit est normal, mais le gauche est atteint de paralysie spastique, les doigts et l'avant-bras en légère flexion et adduction. Pas de mouvements atétosiques. Tonicité musculaire plus grande à droite; à gauche, on note une certaine résistance aux mouvements passifs. Il y a exagération des réflexes tendineux; aux membres inférieurs exagération des réflexes patellaires, signe de Babinski positif.

La sensibilité tactile est conservée sur tout le corps. Il n'y a pas de dermatographisme.

La mort de la malade survient par extrême cachexie en décembre 1913. L'autopsie n'a pas été pratiquée, mais le diagnostic de tumeur de l'épiphyse paraît certain.

III

Puberté précoce d'Origine surénalienne.

OBSERVATION VIII

COLLET (*American Journal of Diseases of Children*, mars 1924).

Mlle E., née le 18 mars 1919, est admise à l'hôpital le 8 septembre 1920. Elle est née d'une famille très saine. Elle est la plus jeune de cinq enfants, tous normaux et en bonne santé. Elle pesait à la naissance 5 kgs. Sa croissance a été régulière; elle a été nourrie au sein. En février 1920, elle contracte la coqueluche. On constate qu'à partir de cette époque son système pileux s'accroît et sa voix se modifie sur le mode grave. Le pannicule adipeux augmente

sensiblement. A cette époque, il n'y a aucune modification des organes sexuels ni aucune menstruation.

Examen de la malade. — Poids : 15 kgs; taille, 80 cm.; tour de tête, 49 cm.; la face est très grasse. Le regard a une expression triste et la voix est celle d'un jeune homme à la puberté. Le cou est court et fort. La peau, de pigmentation normale, est recouverte d'un système pileux abondant, sur le mont de Vénus, les épaules, le dos, la partie antérieure du tronc.

Les grandes lèvres sont bien développées; à la place du clitoris on trouve un organe péniforme long d'un centimètre et demi, couvert, par devant, d'un prépuce qui se continue dans la petite lèvre; la traction en arrière de ce prépuce fait apparaître un gland bien formé, mais sans ouverture urétrale. On sent les corps caverneux de l'urèthre avec un certain degré d'érectilité. L'hymen est normal; le vagin a cinq ou six centimètres de profondeur. L'utérus paraît normal; il n'y a pas de prostate.

Pas d'anomalie du thymus ni du corps thyroïde; la selle turcique paraît normale aux rayons X. Le cœur est normal ainsi que tous les organes splanchniques.

Le squelette est normal, avec une ossification un peu avancée.

La palpation de l'abdomen établit la présence d'une tumeur, qui semble en rapport avec le rein gauche, à laquelle on attribue le syndrome de virilisme constaté; on pense en effet qu'il s'agit d'une tumeur de la surrénale.

Les dangers d'une intervention chez une enfant en si bas âge ont commandé une expectative d'une année pendant laquelle on administre des extraits de thymus.

Le 20 mai 1921 on pratique l'intervention chirurgicale par incision du flanc gauche et on découvre une tumeur irrégulière à la surrénale gauche. Cette tumeur, d'un poids de dix grammes, s'est révélée d'une grande complexité histologique. L'examen microscopique montre qu'il s'agit d'un hypernéphrome typique dérivant de la corticale surrénale avec des nécroses dégénératives qui font remonter la lésion à plusieurs années.

Evolution ultérieure. — La malade est revue quatorze mois après, bien améliorée. Les poils ont disparu, sauf au pubis. Les grandes lèvres et le clitoris ont notablement diminué. La peau est redevenue souple et la voix s'est quelque peu adoucie. L'enfant, intelligente, parle bien; elle est quelquefois déprimée. Un an après ce dernier examen, l'amélioration s'est maintenue, il persiste encore quelques poils sur les lèvres et la voix est restée grave.

IV

Puberté précoce d'Origine inapparente.

OBSERVATION IX

(Résumée)

Docteur MONGIE, de Bordeaux (Observation rapportée par le professeur BINET, *Paris Médical*, 17 déc. 1937).

Fillette réglée à six ans; à quatorze ans, elle est enceinte à la suite d'un coït normal unique. Cette fillette était entachée de messalinisme. Elle est morte de pneumonie en 1914.

OBSERVATION X

(Résumée) (Docteur MONGIE, de Bordeaux. Observation rapportée par le Professeur BINET. *Paris Médical*, 17 décembre 1937).

Jeune fille, actuellement âgée de 18 ans, dont l'hérédité est fort chargée. Le père, syphilitique, est atteint de prognathisme et de pouls lent permanent (30 pulsations à la minute). Il a, de plus, aux deux mains, de la rétraction de l'aponévrose palmaire. C'est un homme cependant intelli-

gent, très musicien, mais incapable d'autre chose que d'être un bon second dans une maison de commerce.

La grand'mère maternelle est morte de tuberculose pulmonaire et la grand'mère paternelle d'un cancer. Comme collatéraux, cette jeune fille a un frère actuellement bien portant et une sœur morte à vingt ans de tuberculose.

L'enfant est née normalement, avec une grande mastite et a eu ses premières règles au cours de sa première année.

Depuis elle n'a cessé d'être réglée régulièrement. Sa formation générale est complétée vers l'âge de quatre ans : apparition de poils pubiens, développement fessier et en-sellure lombaire du type adulte. L'accroissement de la taille est resté dans la petite moyenne, mais les organes génitaux externes sont très accentués. Le clitoris est énorme.

Jusqu'à 12 ans, l'enfant se montre docile, laborieuse, peu encline aux jeux de petites filles, de goûts plutôt masculins.

A quinze ans elle eut la malchance d'être suivie et courtisée. A partir de ce moment sa vie fut empreinte de mystère. Ne livrant à personne le secret de ses allées et venues, elle devint menteuse, renfermée et coquette. Elle eut plusieurs rendez-vous clandestins. Fort heureusement les parents, avertis, empêchèrent les compromissions définitives.

Le docteur Mongie obtint pour sa patiente un changement d'existence et prescrivit de l'acétate de testostérone. Cette médication n'apporta pas de modifications des règles, mais peu à peu le psychisme de cette jeune fille s'est modifié favorablement. Elle a trouvé emploi dans la maison de commerce de son père.

Elle a retrouvé son équilibre psychique et moral.

CONCLUSIONS

La puberté précoce est un syndrome relativement rare.

Son étiologie est très variable.

a) Lorsqu'elle est due à l'hyperfolliculinisme (et c'est le plus souvent) elle est généralement causée par une tumeur de la granulosa. La fillette présente en miniature l'aspect d'une jeune fille : seins et fesses bien développés, poils pubiens et axillaires, ensellure lombaire, règles plus ou moins abondantes et régulières.

L'ablation chirurgicale de la tumeur amène une régression des signes cliniques. Lorsqu'il s'agit d'une tumeur maligne la lésion peut récidiver ou produire des métastases.

b) La puberté précoce d'origine surrénalienne se caractérise par le développement anormal du corps, des règles prématurées, de l'adiposité, de l'hypertrichose, l'hypertrophie partielle du clitoris. C'est en général un hypernéphrome qui est à l'origine du syndrome. Le traitement chirurgical donne d'assez bons résultats.

c) Les lésions de l'épiphyse n'aboutissent que rarement à l'apparition de la puberté précoce. Elles sont

d'ailleurs exceptionnelles dans le sexe féminin. Les deux cas connus comportaient un syndrome de macrogénitosomie typique accompagné des nombreux signes de tumeur cérébrale. Ils ont été tous deux mortels.

d) Dans la plupart des cas de puberté précoce, l'étiologie est inapparente ou discutable.

Le seul traitement logique est alors l'opothérapie freinatrice de l'ovaire, mais ses résultats, mal connus, sont très aléatoires. Ce syndrome est d'ailleurs sans gravité et les choses paraissent toujours s'arranger à l'adolescence.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Ouvrages généraux.

APERT. — La Croissance, in Bibliothèque de philosophie scientifique, de Gustave Lebar, p. 159.

BINET (André). — La vie sexuelle de la femme, 2^e éd. (*L'Expansion Scientifique Française* édit., p. 27 et suiv. : La Puberté; p. 60 et suiv. : La Puberté précoce).

— Morphologie médico-artistique de la femme (*L'Expansion Scientifique Française*, édit., p. 172 : Hyperovarie de l'enfance).

— Les régions génitales de la femme (Vigot, édit., p. 184. Hermaphrodites Gynandroïdes ou pseudo-hermaphrodites féminins).

BROCHET. — Le syndrome épiphysaire (*Thèse de Lyon*, 1921).

CALVET (Jean). — L'Epiphyse (Masson, édit., 1937).

GALLAIS. — Le syndrome génito-surrénal (Vigot, édit., Paris, 1912).

GUY-LAROCHE. — La puberté (1938).

STERNFERG. — Geschwulste des Eierstockes (in Halban und Setz : Biologie und Pathologie des Weibes, t. 5. Urban und Schwarzenberg, édit., Berlin, 1926).

II. — Ovaire.

BEST (B.-D.). — Granulosa cell carcinoma of left ovary in a child of six years (*Canada M. A. I.*, t. 33, pages 658, 660, 1935).

BINET (André). — Propos sur la puberté précoce (*Paris Médical*, 17 décembre 1937).

— La vie sexuelle de la femme (*L'Expansion scientifique française*, 2^e édit.

BJORKENHEIM (E.-A.). — Un cas de tumeur maligne de l'ovaire provenant du mésenchyme chez une fillette de 6 ans (*Acta Obst. et Gynecol. Scand.*, t. 16, p. 32 à 95; 1936).

BLAND (B.-P.) and GOLDENSTEIN (L.-I.). — Granulosa cell tumor of ovary in a child with precocity (*Ann. I. Obs. and Gyn.*, t. 28, p. 596 à 660; 1934).

FRANK (R.-T.). — Premature sexual development in children duet malignian ovarian tumors, with special reference to hormonal studies and apter treatment (*An. I. Dis. Child*, t. 43, p. 942-946, 1932).

KLAFTEN (E.). — Maligner granuloszelltumor und sexuelle frühreife (*Zentralblatt f. Gynäk.*, t. 58, p. 204-215, 1934).

— Granuloszellgeschwulst mit pubertas praecox bei einen vier jährigen Kinde (*Arch. f. Gynäk.*, t. 155, p. 34-352, 1939).

MEYER (R.). — Die pathologische Anatomie der Gebärmütter (*Handbuch des Speziellen Pathologische Anatomie und Pathologie. Herangeben von Henke und Lubarsch*, t. 7, 1^{re} partie; Julius Springer, édit., Berlin, 1930).

MILHIT et PAPAIOANNOU (A.). — Un cas de maturité sexuelle précoce chez une enfant de 15 mois (*Bulletin de la Soc. de Pédiatrie de Paris*, t. 32, p. 148-157, 1934).

NOVAK (E.). — Granulosa cell ovarian tumor as cause of precocian publirty with report of 3 cases (*Am. J. Obst. and Gynaecol.*, t. 26, p. 505-618, 1933).

NOVAK (E.) and LONG (I.-H.). — Ovarian tumors associated with secondary sex changes : granulosa cell carcinoma and arrheno-blastome (*I. A. M. A.*, t. 101, p. 1057-1064, 1933).

PAHL (I.). — Granuloszelltumor im Kindesalter (*Arch. für Gyn.*, t. 197, p. 736-750, 1931).

PEYRON (A.) et MONTPELLIER (I.). — Tumeurs des annexes (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, t. 6, ch. 4, p. 633-661, 1932).

SCHEFLEY (L.-C.). — Sarcoma of the ovary in children and young girls (*Am. Journ. Obst. and Gyn.*, t. 9, p. 490-498, 1925).

SOUTHAM (A.-H.). — Ovarian sarcoma in a child associated with sexual precocity (*Brit. Med. Journ.*, t. I, p. 661, 1928).

STERNBERG (G.). — Geschwulste des Eierstockes (in Halban und Setz : *Biologie und Pathologie des Weibes*, t. 5.; Urban und Schwarzenberg, édit., Berlin, 1926).

TERMEER (G.). — Ovarialgeschwulste im Kindesalter und Pubertas precox (*Arch. f. Gyn.*, t. 127, p. 431-462, 1926).

III. — Syndrome génitosurrénal.

APERT. — La Croissance (dans *Bibliothèque de Philosophie Scientifique*, de Gustave Lebon, p. 159).

— Anomalie de la croissance (dans *Traité de Pathologie et de Thérapeutique*, de Sergent, t. XXIV, p. 71 et 75).

— *Archives de Médecine des Enfants* (1911).

— *Bulletin Médical* (21 décembre 1911).

APERT, STEVENIN et BROCA. — Hirsutisme chez un enfant de 10 ans (*Société Médicale des Hôpitaux*, 22 déc. 1922).

APERT. — *Monde Médical* (1^{er} février 1924).

COLLET. — Génitosuprarénal syndrom in a girl one and half years old with operation (*Amer. Journ. of Disc. of Children*, mars 1924, vol. 27, p. 204-208).

GALLAIS. — Le syndrome génito-surrénal (*Thèse*, Paris, 1912).

IV. — Epiphyse.

ASKANAZY und BRAK. — Sexuelle Frühreife bei einem Idiotin mit Hypoplasie der Zübel (Berlin, 1921, CCXXXIV).

BERBLINGER. — Pinealgland Pathology and Physiology (*Ergch. D. Ges. Med.*, 14, p. 295-312, 1930).

— Encyclopädie der Gesamten Heilkinde (*Vierte Auflage*, Band XIV, 1930; Urban und Schwarzenberg, édit., Berlin).

BROCHET. — Le syndrome épiphysaire (*Thèse*, Lyon, 1921).

CAMUS (J.) et ROUSSY (J.). — Les syndromes hypophysaires (Réun. Neurol. ann., juin 1922 : *Revue Neurologique*, 1922).

GALLAIS (Alfred). — Le syndrome génito-surrénal (Vigot, Paris, 1912).

KRABBE. — Pineal and sexual development (*Endocrinology*, 1923).

LEREBOUILLET. — Les syndromes hypophysaires et épiphysaires en pathologie infantile (Baillière, édit., Paris, 1924).

— L'épiphyse et les syndromes épiphysaires chez l'enfant (*Arch. de Méd. des Enfants*, novembre 1923, p. 649).

NICCOLAI (N.). — Contribution clinique à l'étude des syndromes épiphysaires et des fonctions endocrines (*Rivista Critica di clinica Medica*, n° 16-17, R. N. 1917, p. 22).

PACAUD. — Syndrome de Pelizzi : macrogenitosomie précoce (*Thèse*, Paris, 1921).

SEIGNEUR (Paul). — La glande pinéale normale et pathologique (Paris, 1912, *Thèse*).

SEZARY. — Pathologie de la glande pinéale (In *Nouv. Tr. de Méd.*, de Roger-Vidal, Teissier, t. 8, Masson, édit., Paris, 1925).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	7
INTRODUCTION. — <i>Définition.</i>	9
CHAPITRE I. — Le syndrome de puberté précoce liée à un dysfonctionnement de l'ovaire	15
CHAPITRE II. — Le syndrome de puberté précoce liée à un dysfonctionnement des capsules surrénales	21
CHAPITRE III. — Le syndrome de puberté précoce liée à un dysfonctionnement de l'épiphyse	27
CHAPITRE IV. — Le syndrome de puberté précoce d'étiologie inapparente ou discutable	35
CHAPITRE V. — Considérations sur le diagnostic, le pro- nostic et le traitement des syndromes de puberté précoce	39
CHAPITRE VI. — <i>Observations</i>	43
CONCLUSIONS.	53
Bibliographie	55

Vu :

Nancy, le 3 Mai 1939.

Le Président de Thèse :

A. BINET.

Vu et approuvé :

Nancy, le 4 Mai 1939.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 5 Mai 1939.

Le Recteur de l'Académie,

BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

